

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

263

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

RAVENEL Robert

Né à CARENTAN (Manche), le 8 Août 1905

Contribution à l'étude chimique de l'Hématopoïèse

Président de Thèse : M. le Professeur LOEPER

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PRÉSENTÉE PAR

RAVENEL Robert

Né à CARENTAN (Manche), le 8 Août 1905

Contribution à l'étude chimique de l'Hématopoïèse

Président de Thèse : M. le Professeur LOEPER

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
LAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
.....	Physiologie.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
UBERTIN	Pathologie médicale.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
ÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
ANNIE	Chimie biologique.	LIAN.....	Pathologie médicale
ROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	HAZARD	Pharmacologie.
ERULÉ.....	Pathologie médicale.	MILLOT	Histologie.
ADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
ATHALA.....	Pathologie médicale.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
HABROL.....	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
HEVALLIER..	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
audart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.	MULON.....	Histologie.
OGNON.....	Physique.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
ONZELOT.....	Pathologie médicale.	OLIVIER.....	Anatomie.
CALLE.....	Obstétrique.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
EY.....	Urologie.	PORTES.....	Obstétrique.
ARNIER.....	Pathologie expérimentale.	QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
ASTINEL.....	Bactériologie.	RICHET.....	Physiologie.
ATELIER.....	Pathologie chirurgicale.	SEZARY.....	Dermatologie et syphil graphie.
IROUD.....	Histologie.		
ARVIER.....	Pathologie médicale.	VALLERY - RADOT	
OVELACQUE.	Anatomie.	(Pasteur)....	Pathologie médicale.
UTINEL.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL...	Obstétrique.
OANNON.....	Hygiène.	VELTER.....	Ophthalmologie.
ABBÉ (Henri).	Chimie biologique.	VERNE.....	Histologie.
AROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.	VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
USQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
UENIOT.....	Obstétrique.	RETTERRER....	Histologie.
EQUEUX.....	Obstétrique.	ZIMMERN.....	Physique.
LEROUX	Anatomie pathologique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique obstétricale.
LAIGNEI LAVASTINE. . .	Clinique médicale.	LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLET-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE CAEN
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÆPER

Professeur de Thérapeutique ;
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

L'étude biochimique des éléments figurés du sang est très ancienne. Depuis le début du siècle dernier on connaît les éléments constitutifs des globules rouges, depuis encore plus longtemps on sait qu'ils contiennent une notable quantité de fer (Lémery, 1706). La notion de la haute teneur en fer des globules rouges fut celle qui domina le mécanisme pathogénique des anémies jusqu'au moment où l'on sut dénombrer les éléments figurés du sang. A ce moment-là le côté morphologique a pris le dessus dans l'étude des anémies et le côté chimique semblait complètement abandonné. La découverte, fondamentale dans l'histoire des anémies, de la méthode de Whipple a remis l'étude chimique des globules rouges à l'ordre du jour. D'accord avec la majorité des auteurs, nous pensons que la solution du problème pathogénique des anémies pernicieuses doit venir de ce côté-là. Aussi, malgré que l'étude chimique de l'hématopoïèse ou plus exactement de l'érythropoïèse ne soit encore qu'à ses débuts, nous

avons choisi cette importante question comme sujet de notre thèse.

Il y a trois étapes dans l'étude chimique de l'hématopoièse : la première est celle où l'on ne connaissait que le fer comme élément chimique important entrant dans la composition du globule rouge. La deuxième étape est celle de l'hémoglobine ; l'étude de la matière colorante du sang est poussée actuellement très loin au point de vue chimique, mais il ne semble pas que cette étude rende de grands services au point de vue spécial des anémies pernicieuses. La troisième étape, qui ne fait que débiter actuellement, peut être appelée celle du stroma. Il semble actuellement que cette partie complètement négligée du globule rouge, cette « ombre » globulaire incolore qui se sédimente quand on fait hémolyser le sang, joue un rôle primordial dans la pathogénie des anémies.

Dans notre modeste contribution qui ne peut pas avoir la prétention d'être complète et d'embrasser toutes les notions chimiques concernant l'hématopoièse ; nous nous bornerons surtout aux faits qui nous semblent présenter un intérêt au point de vue de la pathogénie des anémies et au point de vue du mode d'action de la méthode de Whipple.

Nous avons divisé notre travail en quatre chapitres, chacun s'occupant d'une catégorie de preuves en faveur de notre hypothèse. Le premier chapitre résume les données que l'étude chimique directe des globules rouges a fournies ; le second donne les travaux chimiques et expérimentaux qu'a suscités la méthode

de Whipple; le troisième montre la convergence des résultats entre les travaux cités dans le chapitre précédent et certains travaux français conduits indépendamment des premiers qui ont été poursuivis surtout en Amérique; le quatrième chapitre enfin résume les preuves cliniques encore peu nombreuses, mais probantes.

Le but, tout au moins lointain, d'un tel travail ne peut être qu'essentiellement pratique et dirigé vers les efforts thérapeutiques. Aussi pensons-nous que le développement d'une théorie pathogénique chimique de certaines anémies pernicieuses pourra rendre quelques services pour l'établissement d'un traitement rationnel de celles-ci, pour la compréhension de l'action de la méthode de Whipple comme pour la compréhension de ses échecs. Cette théorie, espérons-nous, aboutira un jour à la transformation d'une méthode empirique en un véritable procédé chimiothérapique qui est sans aucun doute le but suprême de la thérapeutique moderne.

CHAPITRE PREMIER

DONNÉES CHIMIQUES DIRECTES SUR L'HÉMATOPOIESE

Si nous commençons par les données directes, ce n'est pas que ce soient elles les plus connues, au contraire, nos connaissances sont encore tout à fait rudimentaires sur la composition chimique des globules rouges. On sait depuis fort longtemps que le globule rouge est essentiellement composé d'un *stroma*, substance spongieuse dans les mailles de laquelle se trouve l'*hémoglobine*.

Nous considérerons la composition chimique de chacun de ces deux éléments constitutifs, en insistant bien entendu sur les corps qui sont susceptibles de présenter un certain intérêt pathologique.

Au point de vue fonctionnel, il n'est pas douteux que c'est l'hémoglobine qui est la substance chimique fondamentale de l'hématie. Le globule rouge n'a de raison d'être que pour transporter l'hémoglobine. Un

grand nombre de travaux de chimie pure et de physiologie ou d'histochimie ont permis de préciser ces derniers temps la nature chimique de l'hémoglobine. On sait que c'est un chromo-protéide avec un noyau albuminoïde, la globine et un groupement prosthétique ferrugineux qui est l'hématine. Nous laissons de côté systématiquement tout ce qui concerne la physiologie de l'hémoglobine, la fixation d'oxygène à laquelle cette substance semble essentiellement préposée, pour n'envisager que la façon dont l'organisme animal et plus spécialement humain fait l'acquisition de ce pigment. Pour cela, il est nécessaire de considérer séparément les deux corps qui constituent la molécule complexe de l'hémoglobine : l'hématine et la globine.

Nous savons actuellement que l'hématine est un pigment tétrapyrrolique dans lequel les quatre noyaux de pyrrol sont unis à l'aide d'un atome de fer. Or, du point de vue qui nous occupe, ce fait chimique a un très gros intérêt. En supposant une alimentation comportant des cellules animales ou végétales, ce qui est toujours le cas, sauf pour le régime lacté intégral, *on ne peut concevoir une carence en hématine*. Le même noyau tétra-pyrrolique se retrouve dans la chlorophylle, présente dans la plus grande partie des cellules végétales, se retrouve dans la cellule musculaire, et même pour Keilin, ferait partie intégrante de toute cellule vivante sous la forme de cytochrome. L'élément fer pourrait à la rigueur faire défaut à un organisme, mais dans des

conditions très spéciales et presque jamais réalisées en clinique. On peut objecter que la digestion intestinale démolit l'édifice moléculaire tétrapyrrolique, ce qui est probablement vrai. Mais, si le noyau tétrapyrrolique n'est pas absorbé par l'intestin sous cette forme, les produits de démolition de cette molécule y arrivent certainement. Ces produits de démolition des corps tétra-pyrroliques étrangers semblent être avant tout des acides aminés : la proline, le tryptophane et l'acide glutamique. A l'aide de ces corps auxquels peut-être d'autres encore inconnus s'ajoutent, se reconstitue dans l'organisme humain une *porphyrine* probablement plus ou moins spécifique pour une espèce donnée. A cette porphyrine s'ajoute le fer, venant d'un autre côté, et voilà la molécule d'hématine constituée. Cette hématine n'a plus qu'à s'unir avec la globine pour constituer l'hémoglobine.

La globine est une protéine présentant les caractères des histones. Elle est insoluble dans l'eau, coagulable par la chaleur. Elle semble se décomposer surtout en leucine et en bases hexoniques, surtout une quantité importante d'histidine.

Pour résumer l'histoire de l'hémoglobine, nous insistons surtout sur le fait qu'elle se trouve composée de trois ordres de corps différents, ayant chacun son métabolisme propre et indépendant. Le fer, se trouvant dans toute cellule, est apporté constamment par l'alimentation. Il est absorbé par l'intestin et, comme nous l'avons dit il y a un instant, s'unit à la porphyrine pour constituer l'hématine. Au moment de la

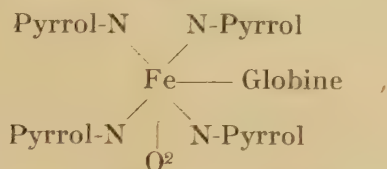
destruction de l'hémoglobine, il se sépare des autres constituants de cette molécule et se trouve éliminé ou emmagasiné dans le foie, sous la peau, etc. Les porphyrines, dérivés tétrapyrroliques, proviennent également de l'alimentation, mais probablement les porphyrines étrangères se trouvent fragmentées par la digestion, puis reconstruites dans l'organisme. Au moment de leur démolition, elles suivent une destinée spéciale, elles se transforment en pigments biliaires et se trouvent éliminées sous cette forme. On ne connaît pas le métabolisme de la globine.

Les trois constituants essentiels de la molécule d'hémoglobine se trouvent donc réunis, si l'on peut dire, momentanément. Pour que ce pigment, d'une importance physiologique primordiale, puisse se constituer dans l'organisme, au moins trois processus métaboliques doivent se faire normalement. Le plus simple de ces trois processus métaboliques est celui du fer, l'ubiquité de cet élément d'autre part rend à peu près impossible la carence en fer, en dehors du cas spécial d'un régime lacté exclusif.

Le métabolisme du noyau tétra-pyrrolique est beaucoup plus complexe, il suppose un double processus de démolition et de reconstruction qui peuvent évidemment être troublés: la démolition au cours des insuffisances digestives, la reconstruction au cours de divers troubles de la nutrition. Il en est sans doute de même pour le métabolisme de la globine.

La réunion des trois constituants peut également se faire d'une façon défectueuse. On ne sait pas quel

est le laboratoire où se font ces diverses synthèses. il est probable qu'il y en ait plusieurs dont le plus important est le foie. Nous ne tenons pas à encombrer notre travail de formules. peu utiles à cause du but essentiellement pratique et médical que nous nous sommes proposé. Il est intéressant néanmoins d'indiquer par des schémas la réunion hypothétique des trois constituants du pigment sanguin :



Nous avons envisagé les points faibles de l'hématopoïèse chimique. ou plus exactement de la synthèse de l'hémoglobine. d'un point de vue purement théorique. A la fin de ce chapitre. nous y reviendrons d'un point de vue pratique pour montrer ce qui est probablement en cause parmi les possibilités théoriques. En attendant. nous ferons la révision chimique du *stroma*.

Nous ne nous occuperons pas ici de la question de la masse globulaire qui joue un si grand rôle dans les théories de l'hémolyse. Nous envisageons le stroma dans son ensemble. Celui-ci est constitué d'un tiers de substances lipoidiques et de deux tiers de protéiques et de sels minéraux. Parmi les éléments minéraux il importe de noter que le potassium est plus abondant dans les globules que le sodium (2.5 à 6 parties contre 1 partie). Il y a en outre du calcium et du

magnésium. Il est intéressant à noter que la plus grande partie du phosphore du sang se trouve dans les globules rouges. Ce phosphore globulaire se répartit en phosphore minéral, le moins abondant ; en phosphore organique hydro-soluble qui est en grande quantité ; enfin le phosphore lipoïdique et phosphore lié aux matières albuminoïdes. Les globules rouges renferment 80 à 88 % du phosphore sanguin total. Les graisses et lipoïdes comprennent de la cholestérine, de la lécithine et des cérébrosides ; tout l'acide gras des globules et combiné aux lipoïdes. Quant aux protéïques, le stroma est constitué par un corps se rapprochant des globulines, mais contenant un peu de phosphore ; il s'agit peut-être d'une substance analogue à la vitelline. On ne sait pas quels sont les acides aminés caractéristiques de ce corps.

La chimie du stroma donne peu d'éléments importants pour envisager un mécanisme spécial de l'hématopoïèse. On n'y trouve qu'un corps qui semble être susceptible d'un métabolisme spécial, cette globuline phosphorée. D'autre part, il est probable qu'un trouble du métabolisme du phosphore retentit sur le globule rouge qui en contient des quantités importantes.

M. Lœper a insisté également sur le rôle probable du soufre dans le processus chimique de l'hématopoïèse. Cet auteur a étudié surtout les produits de désintégration du globule rouge et il y distingue, en dehors des pigments pyrrolés s'éliminant par la bile et les pigments ferrugineux, un pigment thio-aminé qui conduirait à la formation des pigments mélaniques.

Nous pouvons donc dire avec M. Lœper que « le globule rouge tient dans son corps cellulaire trois groupements pigmentigènes, trois pigments couplés dont la constitution chimique et les destinées sont différentes, mais dont l'origine et la souche sont identiques ».

Les quantités respectives de stroma, d'hémoglobine, de globine, de fer sont importantes à connaître, non point comme si c'étaient les corps présents en grande abondance qui seraient les plus importants au point de vue fonctionnel, mais pour des renseignements quantitatifs alimentaires. Les globules rouges contiennent 60 % d'eau, 5 % de substances constituant le stroma et 35 % d'hémoglobine. L'hémoglobine contient, en chiffres ronds, 94 % de globine, 4,5 % d'hématine et 1,5 % d'autres substances. L'hémoglobine contient 0,4 % de fer environ.

Si l'on envisage le chimisme de l'hématopoïèse d'un point de vue dynamique, il est nécessaire de tenir compte de la destruction incessante des hématies dans l'organisme vivant. Divers auteurs ont recherché les modalités de la destruction globulaire. Au point de vue chimique, il importe de retenir qu'en dehors du fer, tous les produits de démolition se trouvent éliminés : ils ne peuvent donc être repris pour la fabrication de nouvelles hématies. Quincke a donné comme chiffre 830 milliards d'hématies détruits par jour dans l'organisme humain. Froin a repris cette étude et a montré que la destruction est beaucoup plus lente, et, pour cet auteur, le taux des

hématies détruites s'en irait de 72.500 millions par vingt-quatre heures. Ainsi la masse totale du sang ne se détruirait qu'au bout d'un an dans des conditions normales. Il est évident que l'organisme répare journellement les pertes globulaires et cette réparation correspond à une synthèse chimique. Les éléments de cette synthèse sont puisés dans l'alimentation; pour que l'hématopoïèse puisse se faire normalement, l'alimentation doit comporter obligatoirement les substances nécessaires à l'édification des globules rouges. Nous ne reprendrons pas ces substances une à une puisque nous avons déjà envisagé les possibilités théoriques. Pratiquement il y a une chose dont il importe de tenir compte, ce sont les troubles digestifs à peu près constants dans l'anémie pernicieuse. L'existence de ces troubles digestifs a donné lieu à des interprétations diverses dont nous entreprendrons la critique plus loin. Pour le moment, faisons abstraction de toute théorie émise et continuons notre raisonnement. Un sujet s'alimentant normalement, ingère quotidiennement tous les corps nécessaires à l'hématopoïèse en quantité suffisante, mais si ses glandes digestives sont incapables de démolir les grosses molécules, ces molécules traversent son tube digestif et ne sont pas absorbées. C'est probablement le cas dans les anémies avec achylie gastrique et insuffisance pancréatique. Prenons un autre cas: les ferments digestifs fonctionnent bien, mais les produits de démolition des grosses molécules se trouvent détruits par une pullulation microbienne, ce

qui est encore le cas fréquent dans les anémies graves.

Il y a des anémies sans troubles digestifs et sans envahissement microbien de l'intestin grêle, par exemple les anémies pernicieuses gravidiques. Qu'est-ce qui peut se passer dans ces cas? On peut supposer que les substances hématopoiétiques ingérées, digérées et absorbées sont détournées dans l'organisme de leur destination normale. Dans l'anémie gravidique ce trouble métabolique se conçoit, de même que les spoliations calciques de l'organisme maternel en faveur du fœtus qui se voient dans l'ostéomalacie. Dans l'anémie des urémiques, on peut supposer que le métabolisme des substances hématopoiétiques est troublé, soit par la destruction exagérée des matières azotées jusqu'à l'urée, soit au contraire, par l'insuffisance de leur destruction.

Quoiqu'il en soit, dans tous ces cas, il suffit d'apporter à l'organisme ces substances en quantité suffisante et sous la forme directement assimilable pour que l'hématopoïèse reprenne et que l'anémie se répare. C'est précisément, croyons-nous, ce que fait la méthode de Whipple qui a été le point de départ d'une série de recherches dans le but de découvrir la pathogénie des anémies pernicieuses.

CHAPITRE II

LA SUBSTANCE ACTIVE DU TRAITEMENT DE WHIPPLE

Depuis 1922, Whipple, avec de nombreux collaborateurs, a poursuivi une étude expérimentale méthodique de tous les corps qui agissent sur l'érythro-poïèse. Les auteurs américains provoquaient chez le chien une anémie grave par des saignées répétées. L'anémie expérimentale une fois réalisée, ils essayaient toute une série de corps dont ils mesuraient l'action, par des moyens très précis, en grammes d'hémoglobine régénérée par semaine. Le résultat de ces très laborieuses et très longues expériences furent publiées par Whipple et ses collaborateurs, depuis 1922 jusqu'en 1927. Ils constatèrent l'action favorable du fer dont les effets sont connus depuis très longtemps sur les anémies légères. L'arsenic leur a semblé dépourvu de toute activité hématopoïétique. Le point le plus important qui ressort de ces expé-

riences est l'activité extraordinaire de certaines viandes viscérales, en premier lieu le foie, puis le rein, à un degré moindre le cœur et le thymus, enfin d'une façon encore moins marquée la viande musculaire. L'activité hématopoiétique du foie semble être spéciale aux Mammifères et les foies de poisson et d'oiseau n'agissent pas.

Appuyés sur l'expérience des physiologistes, des cliniciens américains, Minot et Murphy, préconisaient, pour le traitement des anémies pernicieuses, un régime composé d'une quantité importante de foie de veau crû ou très peu cuit et pauvre en graisses. Ce traitement eut des résultats surprenants, des anémies graves guérirent en quelques semaines et la guérison se maintint définitivement à condition de ne pas suspendre le traitement. Tous les signes rétrocedèrent sous l'influence de l'ingestion de foie de veau, sauf les troubles digestifs et les troubles nerveux.

En Europe, ce fut Lemaire qui expérimenta le premier la méthode de Whipple et confirma complètement les résultats des américains. En France, Rathery et Maximin, P.-E. Weil, Blum, Carlier et Van Caulaert ont publié des résultats brillants. Depuis ces premières observations, la méthode de Whipple a été unanimement reconnue comme le meilleur traitement de l'anémie pernicieuse.

Si nous avons rapidement retracé l'histoire de la méthode de Whipple, c'est pour montrer que les recherches entreprises sur cette base portaient de notions solidement acquises, de l'efficacité universelle-

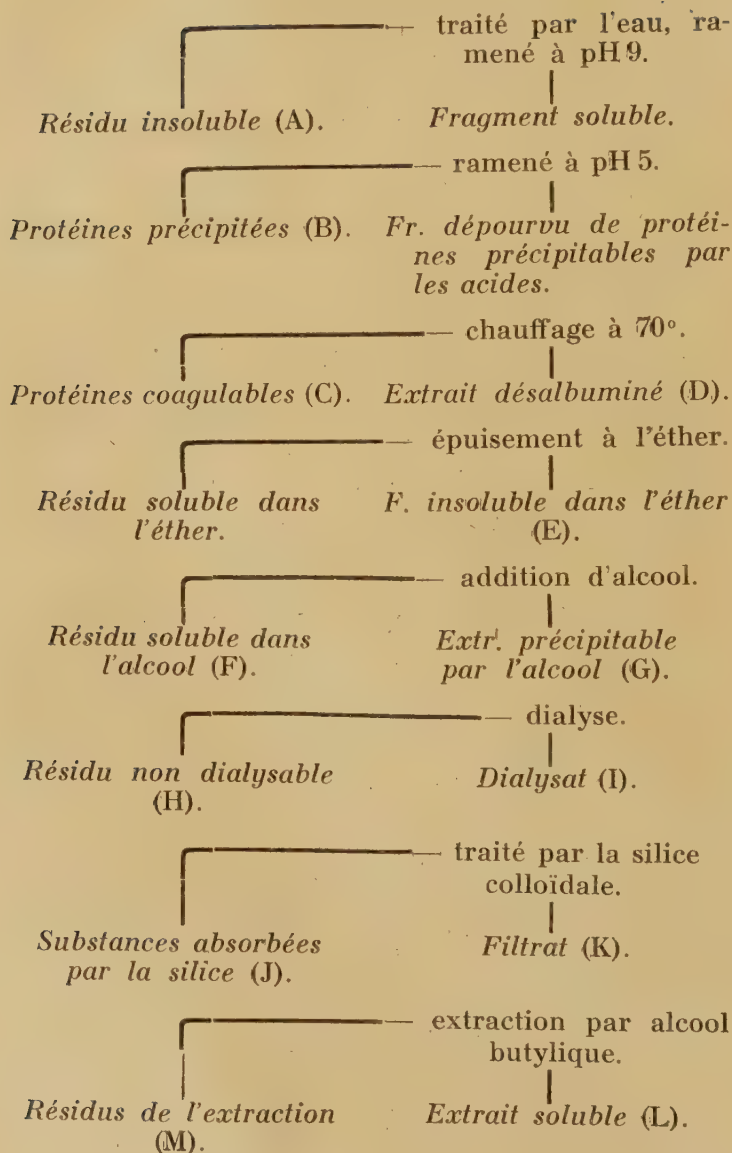
ment reconnue d'un procédé thérapeutique. Dès le commencement de l'application de la méthode, des hypothèses furent émises sur le mode d'action du foie de veau. Minot et Murphy supposèrent que le foie de veau fournissait à l'organisme les matériaux nécessaires à l'édification des globules rouges. Une longue série de recherches chimiques et expérimentales tend actuellement à confirmer cette hypothèse. Avant d'entrer dans le détail de ces recherches, nous citerons rapidement les autres hypothèses qui ont été formulées. Ainsi, Hayem pense que le foie de veau n'agit que par le fer qu'il contient; M. Labbé attribue au foie un rôle protecteur des hématies contre les substances hémolytiques. Simmonds, Baker et Mac Callum pensent que le foie agit grâce à la vitamine E qu'il renferme. Aucune de ces hypothèses n'a pu se soutenir et il ne semble pas que la substance active doive être recherchée parmi les corps jusqu'ici décrits. Ce ne sont ni les protéines ni les graisses qui agissent.

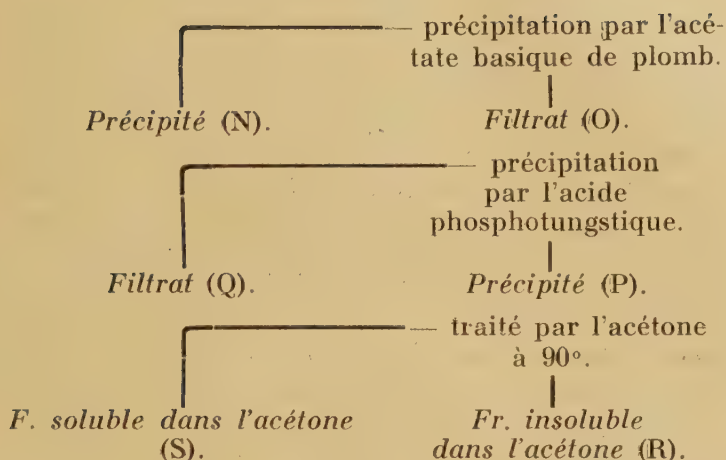
Quant à la signification du corps hématopoiétique renfermé dans le foie, nous sommes en présence de deux possibilités: c'est un stimulant de l'hématopoïèse, une véritable hormone érythropoiétique que le foie met en circulation ou bien il fournit à l'organisme les matériaux nécessaires à la fabrication des globules rouges. D'accord avec un grand nombre d'auteurs, nous nous inclinons plutôt vers cette dernière hypothèse. Pourquoi penser que le foie de veau, représentant une véritable opothérapie, donne à l'or-

ganisme des anémiques une hormone hématopoïétique? Parmi les multiples lésions viscérales signalées dans l'anémie pernicieuse on n'a jamais signalé des lésions hépatiques, donc il n'y a pas de raison de supposer que les biermériens manquent de cette hormone si tant est qu'elle existe. On sait, en outre que le foie de veau n'agit que si on l'administre à des doses très importantes. Or, l'importance des doses n'est pas dans la nature des médication hormonales ou vitaminiques. Elle serait plutôt compréhensible, si l'on admettait que le foie de veau fournit une certaine quantité d'une ou de plusieurs substances qui contribuent à la formation des globules rouges, substances que l'organisme ne peut fabriquer par synthèse et dont il est dépourvu en raison même du trouble nutritif, cause de l'anémie.

Une série de travaux, exécutés en Amérique par Cohn, Minot, Murphy et de nombreux collaborateurs depuis 1927, tendent à rechercher la substance active, en isolant progressivement des fragments de foie de veau (fragments chimiques) et en expérimentant leur action érythropoïétique. Contrairement aux premières expériences de Whipple, l'expérimentation se fait ici sur l'homme atteint d'anémie pernicieuse. Voici, dans un tableau synoptique, la marche de ces recherches :

Foie de veau crû.





Les recherches n'ont été poussées que jusqu'à la substance R lors de la dernière publication de Cohn et de ses collaborateurs, en 1930. Ces recherches sont très longues, exigeant un grand nombre de malades. Chacun des deux fragments résultant de l'opération chimique est soumis à l'essai thérapeutique. Le fragment actif se figure dans notre tableau à droite et souligné de traits pleins; le fragment inactif est à gauche, souligné de traits brisés. La conclusion des auteurs est la suivante : « Une fraction du précipité phosphotungstique contient le principe actif. Cette fraction est formée de phosphotungstates d'une substance contenant environ 19 % d'azote. Le principe actif doit donc être considéré soit comme une base azotée, soit comme un polypeptide dont il suffit de 0 mg, 6 par jour pour produire une réponse marquée des hématies réticulées chez un malade atteint d'anémie pernicieuse. »

Voilà où se terminent les faits, mais les hypothèses vont beaucoup plus loin. Ces dernières concernent surtout la pathogénie des anémies pernicieuses, comme celle-ci semble ressortir du mode d'action présumé de la méthode de Whipple. Il est entendu que la substance active hypothétique agit à titre d'*aliment* hématopoiétique. Cet aliment doit remplacer les matériaux de construction non pas de l'hémoglobine, mais essentiellement du stroma. Les auteurs américains donnent plusieurs preuves en faveur de cette manière de voir. Tout d'abord la crise réticulocytaire qui commence la régénération globulaire à la suite du traitement par le foie de veau. On sait que dans l'anémie pernicieuse, la valeur globulaire est toujours augmentée. Ce fait indiquerait que l'organisme ne possède pas les matériaux nécessaires à la construction du stroma et l'hémoglobine existant en quantité suffisante s'emmagine en grande quantité dans un petit nombre de globules. Or, le foie de veau apporterait dans l'organisme les éléments nécessaires à l'édification du stroma et des globules rouges réticulés seraient ainsi déversés dans la circulation. Ces globules rouges réticulés peuvent être considérés comme des stromas globulaires qui n'ont pas eu le temps de se charger d'hémoglobine. D'autres arguments sont encore apportés en faveur de la théorie stromatique de l'anémie pernicieuse: c'est l'élévation de la cholestémie au cours des anémies résultant de la destruction exagérée de l'hémoglobine qui ne trouve pas de stroma pour se loger; c'est encore la consta-

tation de l'hémosidérose tissulaire déterminée par la même cause; c'est encore la possibilité de microcytose et de chute de la valeur globulaire à la suite du traitement de Whipple.

Il est possible que dans un certain nombre d'anémies, ce soit en effet la formation insuffisante des stromas globulaires qui soit la cause de la déglobulisation, mais les faits que nous relaterons dans le prochain chapitre sont nettement défavorables à cette hypothèse sous une forme générale. Nous tenterons, à la fin de notre travail, une ébauche de classification des anémies au point de vue de leur pathogénie chimique.

Quand on considère que les globules rouges secs contiennent environ 80 % de globine, 15 % de stroma et seulement 5 % d'hématine, il semble a priori probable que c'est avant tout la carence en éléments constituant la globine qui doit déterminer la déglobulisation. Tous les arguments des auteurs américains seraient valables pour cette théorie de la globine: la formation et la destruction exagérée de pigment, l'augmentation de la valeur globulaire, etc.

Nous nous efforcerons de montrer, dans le chapitre suivant, que cette théorie globinique trouve encore d'autres preuves chimiques et expérimentales. Loin de nous cependant l'idée de vouloir la généraliser; il est probable qu'il y a des carences en stroma, des carences en globine, comme des carences en porphyrines ou en fer.

CHAPITRE III

LES ACIDES AMINES

HEMATOPOIÉTIQUES

Nous avons vu que Cohn, Minot, Murphy et leurs collaborateurs sont arrivés, après une longue série d'expériences extrêmement laborieuses, à la conclusion que le principe actif du foie de veau est soit une base azotée, soit un polypeptide. Tel est le dernier terme, à l'état actuel de nos connaissances, des recherches qu'a suscité la méthode de Whipple.

Deux auteurs français, MM. Fontès et Thivolle, sont partis d'un raisonnement chimique: ils se sont demandés quels étaient les noyaux d'origine de la porphyrine d'une part, de la globine d'autre part. Si l'on introduit dans l'organisme, par la voie parentérale, des composés tétrapyrroliques, ils se trouvent éliminés comme des corps étrangers. Par contre, le noyau pyrrol ne peut être fabriqué par l'organisme animal. Les auteurs se sont donc adressé à des corps

physiologiques contenant le noyau pyrrolique. « Ces substances chimiques ne peuvent être que l'un des trois acides aminés: proline, oxyproline ou tryptophane qui sont les seuls, parmi les constituants de nos aliments, à posséder le noyau pyrrol. Dans ce raisonnement, la proline et l'oxyproline peuvent être mises de côté à priori. On sait que l'organisme les détruit très rapidement par les processus cataboliques du glucose (acides aminés glycoformateurs). Quant au tryptophane, il n'est ni cétogène, ni glycoformateur et son rôle dans la croissance et dans le maintien du poids est nettement établi. On est en droit de se demander si cette activité métabolique particulière n'est pas due, au moins pour une part, au fait que l'organisme trouve dans la phénylpyrrolanine le précurseur du noyau tétrapyrrolique sanguin. »

Voilà le point de départ de Fontès et Thivolle pour le composant tétrapyrrolique de l'hémoglobine. Quant à la globine, leur raisonnement est le suivant: « La copule protéique de l'hémoglobine: la globine, est constituée par un mélange d'acides aminés dont les deux plus abondants sont la leucine (environ 30 % de la molécule) et l'histidine (environ 10 %)... La leucine semble bien être un constituant banal si l'on entend par là que l'animal supérieur paraît susceptible d'en effectuer la synthèse... Quant à l'histidine (imidazylalanine), elle occupe, comme le tryptophane, une place tout à fait à part dans le métabolisme. Elle n'est ni cétogène, ni glycoformatrice, et de plus,

sans être rigoureusement indispensable à la croissance, elle exerce sur elle une action favorable. On est en droit de rapprocher ces faits de la présence du noyau imidazol dans la molécule d'histidine, noyau dont l'organisme supérieur paraît ne pouvoir effectuer la synthèse. L'hypothèse est la suivante: l'histidine n'est pas détruite par le processus habituel des acides aminés parce qu'elle est captée par l'organisme pour la construction de ses diverses protéines, et en premier lieu de la globine qui est le protide de beaucoup le plus riche en noyau imidazol. S'il en est ainsi, l'histidine introduite par voie sous-cutanée (de façon à la soustraire à l'action de la flore intestinale) dans l'organisme d'un animal normal, sera susceptible, par supplémentation de cet organisme, de déclencher une activité plus grande de l'hématopoïèse. »

Pour vérifier cette double hypothèse, les auteurs ont eu recours à l'expérimentation. Dans une première série d'expériences, ils ont administré du tryptophane, de l'histidine, puis les deux ensemble; dans une deuxième série, ils ont privé des animaux de ces deux acides et ont constaté les manifestations de carence. Voici les résultats en cas d'administration de tryptophane :

Lapins, 2.500 kgr.		Hb p. 100	Hématies
			(en millions)
Avant l'expérience (période normale)		79	5,960
Au bout d'une semaine d'injection quotidienne de 100 mgr. de tryptophane		85	7,000
Gains	+6		+1,040
Une semaine après la fin des injections		80	6,900
Deux semaines après la fin des injections		81	6,500
Moyenne de ces deux semaines....	80,5		6,700
Gains sur la période normale,	+1,5		+0,740

Chiens mâles, 19 kgr.			
Avant l'expérience (période normale)	120		8,240
Pendant l'injection quotidienne de 100 mgr. de tryptophane, au bout de :			
2 jours	123		9,250
7 jours	125		8,500
15 jours	137		9,110
21 jours	137		9,370
Moyenne	130,5		9,060
Gains	+10,5		+0,820
Après la fin des injections au bout de :			
1 semaine	123		8,680
2 semaines	120		7,850

3 semaines	125	8,350
Moyennes	122,5	8,290
Gain sur la période normale.....	+2,5	+0

Ces chiffres montrent que le tryptophane a une action sur l'hématopoïèse, en augmentant aussi bien le taux globulaire que la teneur du sang en hémoglobine.

Les choses se passent un peu différemment avec l'histidine :

Lapin, 2,5 kgr.	Hb p. 100	Hématies (en millions)
Avant l'expérience (période normale)	83	5,950
Au bout d'une semaine d'injections quotidiennes de 200 mgr. d'histidine	96	5,650
Gains ou pertes.....	+13	—0,300
Une semaine après la fin des injections	78,5	5,850
Deux semaines après la fin des injections	80	5,835
Moyenne de ces deux semaines....	79	5,842
Pertes sur la période normale.....	—4	—0,108

Chien, 15 kgr.		
Avant l'expérience (période normale)	125	7,985
Pendant l'injection quotidienne de		

200 mgr. d'histidine, au bout
de :

3 jours	128	8,700
7 jours	130	8,070
11 jours	127	9,300
14 jours	137	10,950
17 jours	124	8,770
21 jours	122	8,400
Moyennes	129	9,030
Gains	+4	+1,045

Après la fin des injections au bout
de :

1 semaine	133	9,600
2 semaines	121	8,200
3 semaines	127	8,680
Moyennes	127	8,820
Gains sur la période normale.....	+2	+0,845

L'on voit que si l'hyperhémoglobinémie est constante après administration d'histidine, l'augmentation du nombre des globules est moins marquée et fait même défaut chez le Lapin. Nous verrons, dans un instant, les raisons probables de cette divergence.

D'après l'hypothèse qui est à la base de cette expérimentation, il semblerait probable que l'administration simultanée de tryptophane et d'histidine donnerait une action maxima. C'est bien ce que vérifie l'expérience :

Lapins, 2 kgr.	Hb p. 100	Hématies (en millions)
Avant l'expérience (période normale)	80	6,293
Au bout d'une semaine d'injections quotidiennes de 20 mgr. de tryptophane + 40 mgr. d'histidine	84	6,290
Gains	+4	+0,627
Une semaine après la fin des injections	86,5	8,150
Deux semaines après la fin des injections	99	7,460
Moyenne de ces deux semaines.....	92,7	7,805
Gains sur la période normale.....	+12,7	+1,512

Chiens, 14 kgr.		
Avant l'expérience (période normale)	121	6,275
Pendant l'injection quotidienne de 100 mgr. de tryptophane + 200 mgr. d'histidine, au bout de :		
4 jours	137	7,780
9 jours	155	8,050
14 jours	156	8,570
18 jours	155	8,450
21 jours	133	8,910
Moyennes	146,5	8,353
Gains	+25,5	+2,078
Après la fin des injections, au bout de :		

1 semaine	144	9,400
2 semaines	131	9,580
3 semaines	118	9,940
4 semaines	127	9,530
5 semaines	134	9,640
6 semaines	129	10,545
7 semaines	124	10,870
Moyennes	128,5	9,935
Gains sur la période normale.....	+7,5	+3,660

« L'expérience, disent Fontès et Thivolle, confirme pleinement les prévisions. Non seulement le mélange équilibré de tryptophane et d'histidine dépasse immédiatement en activité celle de chacun de ses constituants, mais encore, l'effet se prolonge longtemps après la cessation des injections. La supplémentation simultanée d'un organisme en tryptophane et en histidine, dans le rapport de 1 à 2, oblige donc à une hyperactivité manifeste de tous les processus de l'hématopoïèse. La synthèse de l'hémoglobine, la fabrication des hématies, leur excrétion hors des centres hématopoiétiques subissent une exaltation coordonnée. Les hématies apparues dans le sang sont morphologiquement normales: aucune crise de réticulocytose n'a pu être enregistrée. »

Nous serons bref sur la deuxième série d'expériences qui fournit la contre-épreuve de la première. Des rats sont soumis à un régime dépourvu de tryptophane et d'histidine; en même temps que d'autres phénomènes de carence, leur taux hémoglobinique

baisse. La valeur démonstrative de ces expériences est, à notre avis, moindre que celle des premières, en raison de la complexité des troubles qui détermine la carence en ces deux acides aminés importants.

D'autres expériences ont montré à ces auteurs que la lysine, la leucine, la phénylalanine, la proline et l'oxyproline sont dépourvues de toute action hématopoiétique.

A la suite de ces expériences, Fontès et Thivolle formulent leur théorie pathogénique de l'anémie pernicieuse. L'anémie pernicieuse serait due à une carence en acides aminés, avant tout en tryptophane et en histidine. Cette carence serait la conséquence directe des troubles digestifs presque constants au cours de l'anémie pernicieuse. Ils admettent deux mécanismes de la spoliation de l'organisme: d'abord l'insuffisance de la destruction des albumines qui s'explique facilement en raison de l'achylie et d'anachlorhydrie; puis la destruction de la tryptophane et de l'histidine par les microbes intestinaux pullulant dans le grêle des anémiques.

Une preuve importante en faveur de la conception de Fontès et Thivolle est le succès de l'opothérapie gastrique dans les anémies pernicieuses; nous y reviendrons dans le chapitre suivant. Nous verrons également l'essai thérapeutique qu'ils rapportent. Pour le moment, nous nous proposons d'examiner la question importante, si le tryptophane et l'histidine représentent bien tous les principes actifs du foie

de veau. Au point de vue chimique, les conclusions des auteurs américains et de Fontès et Thivolle s'accordent bien. Certains faits que nous relevons dans la publication des auteurs français nous font supposer qu'en dehors de ces deux acides aminés, la méthode de Whipple fournit à l'organisme d'autres corps. Les essais cliniques par le tryptophane et l'histidine ont rencontré des échecs. Dans un cas d'échec, malgré la fixité de la formule sanguine et l'évolution rapide de la maladie vers la mort, l'autopsie a montré une hyperactivité hématopoïétique considérable. Fontès et Thivolle pensent que « le tryptophane et l'histidine avaient bien agi sur la fabrication des hématies, mais l'excrétion de ces dernières — pour des raisons au sujet desquelles on ne peut encore qu'émettre des hypothèses — avait été entravée. »

Conformément à ce que nous avons dit plus haut, en dehors de l'hémoglobine, il y a au moins deux facteurs dans l'hématopoïèse: le stroma et l'excrétion des globules rouges. L'excrétion des globules rouges ne doit pas être très importante à ce point de vue-là. Il suffit que les hématies arrivent à la maturité pour qu'elles soient automatiquement lancées dans la circulation. Par contre, l'édification du stroma globulaire nous semble fondamentale pour la réparation sanguine. Or, ce point de vue-là, sur lequel insistent tant les américains, est complètement négligé par Fontès et Thivolle. La méthode de Whipple, sous sa forme primitive ou sous forme d'extrait de foie

hydrosoluble, reste donc supérieure à la thérapeutique conjuguée par le tryptophane et l'histidine. Il est infiniment probable qu'un troisième acide aminé doit s'adjoindre aux deux déjà connus, l'acide aminé nécessaire à la construction du stroma.

CHAPITRE IV

LES DONNÉES CLINIQUES SUR LE CHIMISME DE L'HÉMATOPOIESE

Par une série de considérations chimiques et expérimentales nous sommes arrivés à considérer l'hématopoïèse ou plutôt l'érythropoïèse comme résultant de la synthèse dans l'organisme d'au moins trois corps: l'hématine, la globine et l'albumine constitutive du stroma globulaire. Parmi ces trois synthèses, nous pensons que le noyau principal de synthèse est connu dans deux: dans la synthèse de l'hématine et dans la synthèse de la globine. Pour l'hématine, le noyau principal semble être le pyrrol, pour la globine l'imidazol. Or, les expériences de Fontès et Thivolle montrent que le principal, sinon le seul corps fournisseur de pyrrol est le tryptophane, et le seul corps générateur de l'imidazol est l'histidine.

Il nous manque encore le corps qui est censé fournir le noyau principal de l'albuminoïde du stroma. Au point de vue de la thérapeutique, cette lacune a peu d'importance puisque la méthode de Whipple, sous une forme un peu sommaire il est vrai, donne à l'organisme des anémiques les trois corps dont le troisième est encore hypothétique; l'importance de la découverte de ce troisième corps serait néanmoins immense pour la pathogénie chimique des anémies.

Il y aurait peut être lieu de distinguer parmi les anémies, plusieurs catégories, selon la carence qui est à la base du syndrome. Considéré d'une façon très schématique, le globule rouge est un corpuscule chargé de transporter du fer en vue de la respiration; le fer, pour que le globule rouge ait toute sa valeur fonctionnelle, doit avoir un triple support: la porphyrine, la globine qui se trouvent liées au métal par des liaisons chimiques, et le stroma qui en constitue le support morphologique.

Selon ce schéma, on peut donc imaginer à la base des anémies quatre carences: la carence en fer, la carence en porphyrine, la carence en globine et la carence en une globuline phosphorée, constituant le stroma. Nous savons d'après ce que nous avons dit plus haut qu'il suffit de donner à l'organisme des anémiques les noyaux chimiques indispensables pour la synthèse de ces substances pour que la carence soit corrigée. Certains faits cliniques semblent prouver que dans la plupart des anémies, la carence ne se

porte pas à la fois sur tous les corps constitutifs des globules rouges, mais seulement sur certains d'entre eux. Parmi les essais thérapeutiques de Fontès et Thivolle, un certain nombre résistaient à la médication conjuguée par le tryptophane et l'histidine. Les auteurs admettent parfaitement qu'il s'agit dans ces cas de la « carence d'un des éléments constitutifs de l'hématie autre que l'hémoglobinique ».

Nous établissons d'une façon tout à fait théorique et schématique la classification suivante des anémies, basée sur leur pathogénie chimique :

1° *Anémies par carence en fer*. Nous pensons que cette carence doit être tout à fait exceptionnelle, tout au moins à l'état isolé.

2° *Anémies par carence en pyrrol*, qui constitue le seul noyau non synthétisable de la porphyrine. Ces anémies sont susceptibles de guérir par l'addition de tryptophane en quantité suffisante au régime des malades.

3° *Anémies par carence en imidazol*, justiciables d'une supplémentation par l'histidine, noyau constitutif principal de la globine.

4° *Anémies par carence du noyau non synthétisable de la protéine du stroma*. Ce noyau est encore inconnu, mais tout porte à croire qu'il fait partie de la substance R à laquelle ont abouti les recherches chimiques concernant le foie de veau.

Nous rappellerons que la substance R déterminait une crise réticulocytaire, alors que le tryptophane et l'histidine n'en déterminaient pas. Conformément à la théorie des auteurs américains, cette

divergence indique que la matière première destinée à la construction du stroma se trouve proportionnellement en plus grande quantité dans le foie de veau que le tryptophane et l'histidine.

Peut-il y avoir des anémies relevant d'un mécanisme pathogénique différent de ceux que nous avons envisagés jusqu'ici? Sans aucun doute, oui. Nous admettons théoriquement encore trois catégories d'anémies :

5° *Anémies par absence de mobilisation des globules rouges.* L'observation plus haut citée de Fontès et Thivolle permet de supposer que, dans certains cas, les hématies se forment en quantité suffisante dans les organes hématopoïétiques, mais, pour une raison inconnue, elles ne peuvent être lancées dans la circulation et s'y trouvent accumulées. Cette catégorie d'anémies nécessiterait encore des travaux pour être confirmée et pour en rechercher la cause. N'est-ce, comme nous inclinons à le penser, simplement parce que ces hématies ne sont pas normales pour une raison chimique ou morphologique?

6° *Anémies par destruction ou non fonctionnement des tissus hématopoïétiques.* Il est évident que dans les cas où ces tissus sont détruits ou même simplement inhibés, l'hématopoïèse ne se produit pas, et ceci en dehors de toute carence. A notre avis, ce sont les seuls cas qui résistent au traitement par le foie de veau. On a beau fournir des matières premières à une usine dont les machines sont hors d'état d'élaborer celle-ci.

7° *Anémies par excès de destruction globulaire.*

Que cette destruction se fasse par le mécanisme des hémorragies abondantes ou répétées, qu'elle se fasse par exagération de l'hémolyse: l'essentiel est que l'hématopoïèse n'arrive pas à contrebalancer les pertes. Il y a là un bilan négatif de l'usine hématopoiétique.

Nous arrivons là à discuter la théorie, soutenue entre autres par Weissenbach dans sa thèse, que la cause essentielle des anémies est l'hémolyse. Fixons tout d'abord, une fois pour toutes, un fait important souvent perdu de vue quand on discute sur la pathogénie de l'anémie, c'est que l'hémolyse est un processus normal, un processus physiologique. Nous perdons, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, tous les jours une quantité importante d'hématies. Or des recherches physiologiques ont montré qu'il existe un mécanisme régulateur extrêmement sensible pour maintenir à peu près constant le nombre des globules rouges du sang. Il y a tout d'abord une réserve de globules rouges adultes que la rate, véritable réservoir d'hématies, met en liberté, en cas de besoin (L. Binet). Ensuite, si le besoin se prolonge, des hématies jeunes, non encore définitivement formées, sont déversées dans le sang. Ce n'est qu'après épuisement de toutes les réserves que le sang se trouve en déficit. Les auteurs qui soutiennent que l'hémolyse est le mécanisme pathogénique essentiel de l'anémie pernicieuse, admettent donc qu'une spoliation globulaire continue arrive à maintenir le

sang dans un déficit continu et qui ira en s'aggravant. Il est hors de doute que de telles anémies existent. Les anémies dites spléniques, guérissant par la splénectomie, sont de cette catégorie. Quant aux anémies pernicieuses, nous ne croyons pas qu'elles soient de ce groupe. L'hémolyse, mise en évidence dans de nombreuses observations, existe certainement, mais, nous le répétons, l'hémolyse existe normalement dans l'organisme de chacun de nous. L'hémolyse peut même être exagérée dans un certain nombre de cas. Rien de moins étonnant qu'une fragilité de globules qui n'ont pas leur constitution chimique normale. *La fragilité globulaire n'est pas une propriété du sérum de ces malades, mais est bien due à une constitution anormale des globules eux-mêmes.* Y a-t-il dans ces cas-là une carence en cholestérine, dont on connaît les propriétés anti-hemolytiques? Cela est possible, et la preuve qu'on donnerait de l'importance de la cholestérine prouverait une fois de plus que le chimisme est tout dans la naissance, dans la vie et dans la mort des globules rouges.

Le tout n'est pas de montrer que l'anémie pernicieuse est essentiellement une maladie par carence d'acides aminés, il s'agit encore de discuter le mécanisme de cette carence. Un grand nombre de faits sont nettement en faveur de l'origine essentiellement alimentaire de cette carence. Nous ne reprenons pas les arguments que nous avons déjà relatés plus haut. L'anachlorhydrie, la pullulation des germes ont reçu,

depuis qu'on connaît leur existence dans l'anémie pernicieuse, de multiples interprétations. Ainsi, un grand nombre d'auteurs admettent que le mécanisme par lequel les troubles digestifs provoquent l'anémie, est la mise en liberté dans l'organisme de poisons hémolytiques. Le seul cas où ce fait a pu être mis en évidence est l'anémie bothriocéphalique. Jamais, dans aucune autre anémie on n'a pu mettre en évidence la pénétration de substances hémolytiques en faveur des lésions muqueuses gastro-intestinales ou de la pullulation microbienne. Certains auteurs (Knud Faber, Meulengracht, etc.) ont cru trouver une preuve de cette conception dans le fait qu'une anémie pernicieuse a pu être déterminée par un rétrécissement de l'intestin grêle et a pu être guérie par la cure chirurgicale du rétrécissement. Il est vrai que le rétrécissement a déterminé dans ces cas une pullulation anormale des germes intestinaux, mais cette pullulation a aussi bien pu agir par un tout autre mécanisme, en provoquant une véritable carence. On sait avec quelle facilité le tryptophane et, dans une moindre mesure l'histidine, sont détruits par la fermentation microbienne. La pullulation microbienne dans ces cas détruit les acides aminés hématopoïétiques aussitôt que ceux-ci sont libérés par la trypsine pancréatique.

L'achylie gastrique est un phénomène quasi constant au cours des anémies pernicieuses (Knud Faber et Gram l'ont constaté dans 16 cas sur 51 anémies

pernicieuses). La digestion gastrique ne va évidemment pas jusqu'à la mise en liberté des acides aminés, mais il est douteux que la trypsine puisse remplir son rôle sur des aliments protéiques qui n'ont pas été auparavant amenés à l'état de polypeptides par la pepsine. Dans quelques cas on a pu noter une sclérose pancréatique dans la maladie de Biermer (Barbier et Josserand), mais il n'est pas nécessaire d'invoquer une insuffisance de la digestion pancréatique pour expliquer la carence.

L'insuffisance digestive fait défaut dans un certain nombre d'anémies pernicieuses. Nous les avons déjà envisagées plus haut. Il s'agit probablement dans ces cas d'un trouble du métabolisme intrinsèque des acides aminés.

Dans la grande majorité des cas d'anémie pernicieuse cryptogénétique le mécanisme de la carence est digestif. Cette assertion a reçu une confirmation éclatante dans le succès de l'opothérapie gastrique. Castle, en 1929, publie une série de faits montrant que l'administration de suc gastrique d'un sujet normal à un sujet anémique relève le taux des globules rouges, et suffisamment prolongée, peut aboutir à la guérison complète de l'anémie grave. Nous n'entrons pas ici dans des détails techniques d'application thérapeutique. Nous mentionnons ici l'opothérapie gastrique, comme une nouvelle preuve de la pathogénie par carence amino-acide de l'anémie pernicieuse.

Cette maladie, depuis longtemps si mystérieuse,

nous apparaît maintenant sous un jour nouveau. Hors de la satisfaction purement scientifique d'avoir résolu un problème, il y a là une satisfaction supérieure, c'est celle du médecin qui ne restera pas dorénavant désarmé devant cette maladie redoutable.

CONCLUSIONS

1° L'hématopoïèse normale ne peut se faire que si l'organisme reçoit par l'alimentation les matières premières nécessaires à l'élaboration des substances constitutives des globules rouges. La marche normale de l'hématopoïèse est donc subordonnée avant tout à un facteur chimique.

2° Des preuves chimiques, expérimentales et thérapeutiques permettent d'affirmer que la méthode de Whipple agit précisément en fournissant ces matières premières à l'organisme des anémiques.

3° Deux de ces noyaux hématopoïétiques non synthétisables par l'organisme humain semblent être connus à l'heure actuelle : le noyau pyrrol, fourni par le tryptophane, permet la synthèse de l'hématine, groupement prosthétique de l'hémoglobine; le noyau imidazol, fourni par l'histidine, sert à la construction de la globine, copule protéique du pigment sanguin.

4° Il semble qu'il y a lieu de supposer l'existence d'un troisième noyau fondamental, encore inconnu, qui serait à la base de la synthèse d'une globuline

phosphorée dont se compose le stroma des globules

5° D'après ces données, il nous semble possible d'admettre qu'une partie, tout au moins, des anémies pernicieuses est déterminée par une carence en un ou plusieurs de ces noyaux fondamentaux sans lesquels l'hématopoïèse ne peut avoir lieu.

**Vu : Le Doyen,
BALTHAZARD.**

**Vu : Le Président de Thèse,
LOEPER.**

**Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.**

BIBLIOGRAPHIE

- ALTOFF et LOEWY. — Traitement des anémies graves par la méthode de Whipple. *Presse Médic.*, 30 avril 1927.
- BARBIER et JOSSEMAND. — Maladie de Biermer et sclérose pancréatique. *Lyon Médical*, 24 janvier 1926.
- BLUM, CARLIER et VAN CAULAERT. — *Société de Méd. du Bas-Rhin*, octobre 1927.
- CASTLE et LOCKE. — Observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. *Journ. of the clinical Invest.*, 30 avril 1928.
- COHN, MINOT, FULTON, ULRICH, SARGENT, WEARE et MURPHY. — The nature of the material in liver effective in pernicious anaemia. *Journal of biol. chem.* 1927, LXXIV, p. 69.
- COHN, MINOT, ALLES et SALTER. — Idem II. *Journal of biol. chem.* 1928, LXXVII, p. 325.
- K. FABER. — Perniciöse Anämie bei Dünndarmstrikturen. *Berl. Kl. Woch.*, 26 juin 1897.
- K. FABER et H. C. GRAM. — Relation between gastric achylia and simple pernicious anaemia. *Arch. of int. med.*, 15 novembre 1924.

FONTÈS et THIVOLLE. — Action hématopoiétique du tryptophane. *C. R. Soc. Biol.*, t. CV, p. 965.

— Action hématopoiétique de l'histidine. *Ibid.*, p. 967.

— Action hématopoiétique d'un mélange équilibré de tryptophane et d'histidine. *Ibid.*, p. 969.

— Action hématopoiétique nulle de la lysine, de la leucine et de la phénylalanine. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVI, p. 215.

— Action anémiant de la carence en tryptophane et en histidine. *Ibid.*, p. 217.

— Rôles pathogénique et thérapeutique du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse essentielle. *Ibid.*, p. 219.

HAYEM. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 22 juillet 1927.

M. LABBÉ. — *Arch. des Mal. de l'app. dig.*, juin 1927.

LEMAIRE. — *Bull. de l'Acad. roy. de Belgique*, 26 fév. 1927.

LœPER, DECOURT et GARCIN. — Les déchets soufrés de l'hémolyse. *Presse Médicale*, 17 octobre 1928.

— La fonction thiopexique et thiooxydante du foie. *Presse Médicale*, 12 mars 1927.

MEULENGRACHT. — Dünndarmstriktur und perniciöse Anämie. *Acta med. scand.*, 22 avril 1922.

MINOT et MURPHY. — A diet rich in liver in the treatment of pernicious anaemia. *J. of amer. med. ass.*, 3 septembre 1927.

MOUZON. — Les travaux récents sur le rôle des troubles digestifs dans l'anémie pernicieuse. *Presse Médicale*, 26 juin 1926.

— La méthode de Wipple. *Presse Méd.*, 21 et 28 déc. 1927.

RATHERY et MAXIMIN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 juillet 1927.

SIMMONDS, BAKER et MAC CALLUM. — Relation of vitamin E to iron assimilation. *J. of biol. chem.* 1927, t. LXXIV, p. 68.

WEISSENBACH. — Etude comparée de quelques propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques. *Thèse Paris*, 1914.

WHIPPLE et ROBSCHT-ROBBINS. — Blood-regeneration in severe anaemia. *Am. J. of Physiology*, 1927, t. LXXIX, p. 1271.
